

**Untersuchungen über den Nachweis
des Staphylokokken-Enterotoxins
bei Eintagsküken**

Edeltraud Hüthwohl

1965

Aus dem Institut für Zoonosenforschung
der Universität Frankfurt/M.
Direktor.: Prof.Dr.G.Schoop

Untersuchungen über den Nachweis des
Staphylokokken-Enterotoxins
bei Eintagsküken

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
der hohen medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von
Edeltraud Hühwohl
aus Worms/Rhein

Frankfurt/M. 1964

Dekan : Professor Dr. H. Frick

Referent : Professor Dr. G. Schoop

Korreferent : Privat-Dozent Dr. E. Böhle

Tag der mündlichen Prüfung : 25. Januar 1965

1. Einleitung	5
2. Die Entstehung der Kunst	6
3. Die Entwicklung der Kunst	7
4. Die Kunst der Antike	8
5. Die Kunst des Mittelalters	9
6. Die Kunst der Renaissance	10
7. Die Kunst des Barock	11
8. Die Kunst des 18. Jahrhunderts	12
9. Die Kunst des 19. Jahrhunderts	13
10. Die Kunst des 20. Jahrhunderts	14
11. Die Kunst der Zukunft	15
12. Die Kunst der Gegenwart	16
13. Die Kunst der Vergangenheit	17
14. Die Kunst der Zukunft	18
15. Die Kunst der Gegenwart	19
16. Die Kunst der Vergangenheit	20
17. Die Kunst der Zukunft	21
18. Die Kunst der Gegenwart	22
19. Die Kunst der Vergangenheit	23
20. Die Kunst der Zukunft	24
21. Die Kunst der Gegenwart	25
22. Die Kunst der Vergangenheit	26
23. Die Kunst der Zukunft	27
24. Die Kunst der Gegenwart	28
25. Die Kunst der Vergangenheit	29
26. Die Kunst der Zukunft	30
27. Die Kunst der Gegenwart	31
28. Die Kunst der Vergangenheit	32
29. Die Kunst der Zukunft	33
30. Die Kunst der Gegenwart	34
31. Die Kunst der Vergangenheit	35
32. Die Kunst der Zukunft	36
33. Die Kunst der Gegenwart	37
34. Die Kunst der Vergangenheit	38
35. Die Kunst der Zukunft	39
36. Die Kunst der Gegenwart	40
37. Die Kunst der Vergangenheit	41
38. Die Kunst der Zukunft	42
39. Die Kunst der Gegenwart	43
40. Die Kunst der Vergangenheit	44
41. Die Kunst der Zukunft	45
42. Die Kunst der Gegenwart	46
43. Die Kunst der Vergangenheit	47
44. Die Kunst der Zukunft	48
45. Die Kunst der Gegenwart	49
46. Die Kunst der Vergangenheit	50
47. Die Kunst der Zukunft	51
48. Die Kunst der Gegenwart	52
49. Die Kunst der Vergangenheit	53
50. Die Kunst der Zukunft	54
51. Die Kunst der Gegenwart	55
52. Die Kunst der Vergangenheit	56
53. Die Kunst der Zukunft	57
54. Die Kunst der Gegenwart	58
55. Die Kunst der Vergangenheit	59
56. Die Kunst der Zukunft	60
57. Die Kunst der Gegenwart	61
58. Die Kunst der Vergangenheit	62
59. Die Kunst der Zukunft	63
60. Die Kunst der Gegenwart	64
61. Die Kunst der Vergangenheit	65
62. Die Kunst der Zukunft	66
63. Die Kunst der Gegenwart	67
64. Die Kunst der Vergangenheit	68
65. Die Kunst der Zukunft	69
66. Die Kunst der Gegenwart	70
67. Die Kunst der Vergangenheit	71
68. Die Kunst der Zukunft	72
69. Die Kunst der Gegenwart	73
70. Die Kunst der Vergangenheit	74
71. Die Kunst der Zukunft	75
72. Die Kunst der Gegenwart	76
73. Die Kunst der Vergangenheit	77
74. Die Kunst der Zukunft	78
75. Die Kunst der Gegenwart	79
76. Die Kunst der Vergangenheit	80
77. Die Kunst der Zukunft	81
78. Die Kunst der Gegenwart	82
79. Die Kunst der Vergangenheit	83
80. Die Kunst der Zukunft	84
81. Die Kunst der Gegenwart	85
82. Die Kunst der Vergangenheit	86
83. Die Kunst der Zukunft	87
84. Die Kunst der Gegenwart	88
85. Die Kunst der Vergangenheit	89
86. Die Kunst der Zukunft	90
87. Die Kunst der Gegenwart	91
88. Die Kunst der Vergangenheit	92
89. Die Kunst der Zukunft	93
90. Die Kunst der Gegenwart	94
91. Die Kunst der Vergangenheit	95
92. Die Kunst der Zukunft	96
93. Die Kunst der Gegenwart	97
94. Die Kunst der Vergangenheit	98
95. Die Kunst der Zukunft	99
96. Die Kunst der Gegenwart	100
97. Die Kunst der Vergangenheit	101
98. Die Kunst der Zukunft	102
99. Die Kunst der Gegenwart	103
100. Die Kunst der Vergangenheit	104
101. Die Kunst der Zukunft	105
102. Die Kunst der Gegenwart	106
103. Die Kunst der Vergangenheit	107
104. Die Kunst der Zukunft	108
105. Die Kunst der Gegenwart	109
106. Die Kunst der Vergangenheit	110
107. Die Kunst der Zukunft	111
108. Die Kunst der Gegenwart	112
109. Die Kunst der Vergangenheit	113
110. Die Kunst der Zukunft	114
111. Die Kunst der Gegenwart	115
112. Die Kunst der Vergangenheit	116
113. Die Kunst der Zukunft	117
114. Die Kunst der Gegenwart	118
115. Die Kunst der Vergangenheit	119
116. Die Kunst der Zukunft	120
117. Die Kunst der Gegenwart	121
118. Die Kunst der Vergangenheit	122
119. Die Kunst der Zukunft	123
120. Die Kunst der Gegenwart	124
121. Die Kunst der Vergangenheit	125
122. Die Kunst der Zukunft	126
123. Die Kunst der Gegenwart	127
124. Die Kunst der Vergangenheit	128
125. Die Kunst der Zukunft	129
126. Die Kunst der Gegenwart	130
127. Die Kunst der Vergangenheit	131
128. Die Kunst der Zukunft	132
129. Die Kunst der Gegenwart	133
130. Die Kunst der Vergangenheit	134
131. Die Kunst der Zukunft	135
132. Die Kunst der Gegenwart	136
133. Die Kunst der Vergangenheit	137
134. Die Kunst der Zukunft	138
135. Die Kunst der Gegenwart	139
136. Die Kunst der Vergangenheit	140
137. Die Kunst der Zukunft	141
138. Die Kunst der Gegenwart	142
139. Die Kunst der Vergangenheit	143
140. Die Kunst der Zukunft	144
141. Die Kunst der Gegenwart	145
142. Die Kunst der Vergangenheit	146
143. Die Kunst der Zukunft	147
144. Die Kunst der Gegenwart	148
145. Die Kunst der Vergangenheit	149
146. Die Kunst der Zukunft	150
147. Die Kunst der Gegenwart	151
148. Die Kunst der Vergangenheit	152
149. Die Kunst der Zukunft	153
150. Die Kunst der Gegenwart	154
151. Die Kunst der Vergangenheit	155
152. Die Kunst der Zukunft	156
153. Die Kunst der Gegenwart	157
154. Die Kunst der Vergangenheit	158
155. Die Kunst der Zukunft	159
156. Die Kunst der Gegenwart	160
157. Die Kunst der Vergangenheit	161
158. Die Kunst der Zukunft	162
159. Die Kunst der Gegenwart	163
160. Die Kunst der Vergangenheit	164
161. Die Kunst der Zukunft	165
162. Die Kunst der Gegenwart	166
163. Die Kunst der Vergangenheit	167
164. Die Kunst der Zukunft	168
165. Die Kunst der Gegenwart	169
166. Die Kunst der Vergangenheit	170
167. Die Kunst der Zukunft	171
168. Die Kunst der Gegenwart	172
169. Die Kunst der Vergangenheit	173
170. Die Kunst der Zukunft	174
171. Die Kunst der Gegenwart	175
172. Die Kunst der Vergangenheit	176
173. Die Kunst der Zukunft	177
174. Die Kunst der Gegenwart	178
175. Die Kunst der Vergangenheit	179
176. Die Kunst der Zukunft	180
177. Die Kunst der Gegenwart	181
178. Die Kunst der Vergangenheit	182
179. Die Kunst der Zukunft	183
180. Die Kunst der Gegenwart	184
181. Die Kunst der Vergangenheit	185
182. Die Kunst der Zukunft	186
183. Die Kunst der Gegenwart	187
184. Die Kunst der Vergangenheit	188
185. Die Kunst der Zukunft	189
186. Die Kunst der Gegenwart	190
187. Die Kunst der Vergangenheit	191
188. Die Kunst der Zukunft	192
189. Die Kunst der Gegenwart	193
190. Die Kunst der Vergangenheit	194
191. Die Kunst der Zukunft	195
192. Die Kunst der Gegenwart	196
193. Die Kunst der Vergangenheit	197
194. Die Kunst der Zukunft	198
195. Die Kunst der Gegenwart	199
196. Die Kunst der Vergangenheit	200
197. Die Kunst der Zukunft	201
198. Die Kunst der Gegenwart	202
199. Die Kunst der Vergangenheit	203
200. Die Kunst der Zukunft	204

MEINEN ELTERN
IN DANKBARKEIT
GEWIDMET

I n h a l t s ü b e r s i c h t

	Seite
I. Einleitung	5
II. Allgemeiner Teil	6
A. Symptome, Ätiologie und Epidemiologie der Staphylokokken-Nahrungsmittelvergiftung	6
B. Eigenschaften des Enterotoxins	8
C. Wirkungsweise des Enterotoxins	10
D. Herstellung des Enterotoxins	11
E. Nachweisverfahren für das Enterotoxin bei:	
1. Katze	13
2. Mensch	15
3. Affe	16
4. Hund	17
5. Meerschweinchen	17
6. Kaninchen	17
7. Weisse Maus	18
8. Weisse Ratte	19
9. Chinchilla	19
10. Ferkel	19
11. Hühnerembryo	19
12. Frosch	20
13. Nematoden	20
F. Serologischer Nachweis (Geldiffusionstest)	21
III. Spezieller Teil : Eigene Versuche	22
A. Material und Methoden	22
a. Prüfung auf Pathogenität der Stämme	22
b. Enterotoxinherstellung	23
c. Nachweis des Enterotoxins im Katzentest	24
d. Intraabdominale Injektion von Enterotoxin bei Eintagsküken	27
B. Resultate	28
a. Pathogenität der Stämme	28
b. Enterotoxinnachweis an Katzen	29
c. Prüfung des Enterotoxins an Eintagsküken	30
IV. Besprechung der Ergebnisse	31
V. Zusammenfassung	34
VI. Literaturverzeichnis	35
Lebenslauf	47

Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. EINLEITUNG

Die erste Beschreibung von Massenerkrankungen, die durch das Staphylokokken-Enterotoxin nach dem Genuss roher Kuhmilch verursacht worden waren, stammt von Denys (24) aus dem Jahre 1894. Er beschreibt auch den ersten Todesfall. In der Weltliteratur sind seitdem zahlreiche Berichte über derartige Vergiftungen erschienen. Jedoch sind bis heute alle Methoden eines qualitativen und quantitativen Nachweises durchaus noch unzureichend.

Als einigermaßen zuverlässig hat sich nur die Prüfung des Toxins an Katzen und Affen bewährt. Jedoch sind diese Tiere recht kostspielig in der Anschaffung und in der Pflege und nicht immer sofort zu beschaffen.

Aus diesem Grunde wurde mir von Herrn Prof. Dr. Schoop die Aufgabe zuteil, das Staphylokokken-Enterotoxin an Eintagsküken zu prüfen.

II. ALLGEMEINER TEIL

A. Symptome, Ätiologie und Epidemiologie der Staphylokokken-Nahrungsmittelvergiftung

Die Staphylokokken-Nahrungsmittelvergiftung gehört zur Gruppe der unspezifischen Nahrungsmittelvergiftungen. Charakteristisch ist die kurze Inkubationszeit von 1 bis 5 Stunden. Zuerst treten subjektive Symptome, wie Aufstossen und Schwindel auf. Danach folgen Unbehagen, Übelkeit, Kopfschmerzen und Erbrechen, sowie starke Diarrhöen und kolikartige Leibschmerzen. Die Darmentleerungen nehmen wässrig-schleimigen, manchmal auch blutigen Charakter an. Pectanginöse Beschwerden, Krämpfe in Waden und Zehen und Sehstörungen kommen seltener vor (Kienitz 60). Häufig treten kollapsartige Erscheinungen auf, die gelegentlich zum echten Kreislaufkollaps führen können, mit kleinem frequentem Puls, Apathie, oberflächlicher Atmung, Temperaturabfall, feucht-kalten Extremitäten und extremer Hypotonie (RR 60/20 mm Hg) (Meyer 76). Auch vegetative Dystonien können unter dem gleichen Erscheinungsbild verlaufen (Lang 70). Die oft recht alarmierenden Symptome pflegen in meist kurzer Zeit zu schwinden, und im allgemeinen sind die betreffenden Personen 24 Stunden nach Auftreten der ersten Erscheinungen beschwerdefrei. Auch sind die individuellen Unterschiede so gross, dass man zwischen Schwere der Erkrankung und aufgenommener Menge an Nahrungsmittel keine Beziehung erkennen kann.

Wegen ihres relativ leichten und kurzdauernden Verlaufs werden die Vergiftungen durch das Staphylokokken-Enterotoxin wahrscheinlich nur in wenigen Fällen dem Arzt oder Amtsarzt bekannt (Ortel 86). Vielleicht ist es auch die falsche Anhiebdiagnose, dass bei uns diese Erkrankung so selten ist. Auf jeden Fall wurde lange Zeit in Deutschland dem Enterotoxin als Ursache von Lebensmittelvergiftungen wenig Bedeutung zugemessen (Kienitz 62). Neuerdings sind auch bei uns zahlreiche Mitteilungen über diese Erkrankung erschienen (Kienitz und Ritzerfeld 65, Legler und Mitarb. 72, Meyer 77, 78, Moser und Mumme 81, Ortel 86, Teusch und Maas 126, Umbach 127).

Voraussetzung für das Entstehen der Vergiftung ist das Vorhandensein enterotoxinbildender Staphylokokken in der Nahrung. Diese müssen in grosser Zahl vorkommen; nach Hobbs(44,45) sind mehrere Millionen Erreger je 1 Gramm Nahrungsmittel notwendig.

Bevorzugt finden sich enterotoxinbildende Staphylokokken in Milch und Milchprodukten(Butter,Käse,Pudding,Sahnefüllungen,Eis). Weiterhin enthalten besonders Fischkonserven,Fleisch,Wurst,Schinken,Geflügel,Kartoffelsalat und Backwaren die Erreger. Erwähnenswert ist noch,dass die infizierten Speisen unauffällig aussehen,normalen Geruch haben und vorzüglich im Geschmack sind. Da in der Kälte kein Enterotoxin gebildet werden soll(Dack 19),muss man annehmen,dass bei der Eiszubereitung schon die Milch infiziert war. Seeliger(104)führt die Zunahme der Nahrungsmittelvergiftungen durch Staphylokokken auf den erhöhten Verbrauch von Konserven zurück.

Dabei kann das Nahrungsmittel primär infiziert sein wie die Milch.So ermittelte Worseck(134)unter den Staphylokokken aus der Milch mastitiskranker Kühe 66,7% enterotoxinbildende Stämme. Oder aber die Infektion der Nahrungsmittel erfolgt während des Herstellungsprozesses durch eine Person, die an einer Staphylokokken-Erkrankung leidet oder seltener auch durch gesunde Keimträger.

Meist tritt die Staphylokokken-Nahrungsmittelvergiftung in Form grösserer Epidemien in Schulen,Heimen,Kantinen, Restaurants,Militäreinheiten oder in der Familie auf. Nach Feig(34)waren in den USA von 1945 bis 1947 von fast 50 000 Erkrankungen infolge Lebensmittelvergiftung 80% auf hämolytische Staphylokokken zurückzuführen.

Neben der Staphylokokken-Nahrungsmittelvergiftung treten sogenannte Enterokolitiden bei Herabsetzung der allgemeinen Widerstandskraft und Veränderung der normalen Darmflora auf(Kienitz 57).Diese Erkrankungen befallen besonders Säuglinge,Kleinkinder und Greise,wenn die physiologische Darmflora weitgehend durch Breitband-Antibiotica vernichtet worden ist. Es handelt sich um katarrhalische und pseudomembranöse Darmentzündungen,die teilweise auch durch das epithelionekrotische Toxin verursacht werden. Die massiven Keiminvansionen können so gross sein,dass sie den Tod des Patienten durch Sepsis zur Folge haben(Kienitz 57). Nach Kienitz(62) ist aber nicht die

Behandlung mit Antibiotica entscheidend, sondern die Infektion mit enterotoxinbildenden, koagulasepositiven Staphylokokken. Demgegenüber scheint für die Staphylokokken-Dyspepsie das alpha- und beta-Hämolysin verantwortlich zu sein (Kienitz 61).

B. Eigenschaften des Enterotoxins

Bei dem Staphylokokken-Enterotoxin handelt es sich um ein Ektotoxin, also um ein Gift, das noch wirken kann, wenn die Erreger selbst schon abgetötet sind.

Das Staphylokokken-Enterotoxin ist schwer dialysierbar. Durch n/100 NaOH in der Kälte und durch n/100 HCl in der Hitze wird es zerstört. In schwach saurer Lösung kann es mit Äther und Chloroform extrahiert werden (Davison und Dack 22, Jordan 49). Durch Ganzsättigung mit Ammoniumsulfat lässt es sich ausfällen (Davison und Dack 22). Nach Burbianka (12) sind die durch 75% Sättigung gewonnenen Toxine wirksamer. Im Gegensatz zum letalen Toxin wird es durch Alkohol gefällt (Davison und Dack 22). Ausserdem ist die enterotoxische Substanz sehr hitzeresistent. Sie wird durch halbstündiges Kochen nicht zerstört, jedoch ist der Toxingehalt herabgesetzt (Dolman 27, Hammon 42, Surgalla und Hite 119). Das Toxin bleibt in der Kälte 2 Monate wirksam (Jordan und Mitarb.). Es zeigt sich verhältnismässig unempfindlich gegenüber pH-Änderungen (Hammon 42, Minett 79); im sauren Milieu ist es recht stabil. Hammon (42) verminderte mit Essigsäure den pH-Wert seiner Kultur auf 4,5. Nach 24-stündiger Bebrütung bei 37°C war der Enterotoxingehalt nicht herabgesetzt. Ebenso zeigte die Erhöhung auf pH-8,2 mit NaOH keine Toxinminderung. Das Enterotoxin ist in Wasser gut löslich, nicht aber in organischen Lösungsmitteln wie Äther und Chloroform (Davison und Dack 22). Häufig sind die enterotoxischen Stämme koagulasepositiv (Clark und Mitarb. 17, Evans und Mitarb. 32, Pikkarainen 89, Pliszka 90). Auch das Vorkommen von Enterotoxinbildnern, bei denen die Koagulasereaktion negativ ausfällt, ist mehrfach in der Weltliteratur beschrieben worden (Nestoresco und Mitarb. 83, Thatcher und Simon 125).

Möbius und Mitarb. (82) fanden bei Darmerkrankungen nach der Therapie mit Breitspektrum-Antibiotica nur koagulasenegative Staphylokokken.

Nach Kienitz(62) ist es sicher, dass nur koagulasepositive Staphylokokken als Enterotoxinbildner in Frage kommen, so dass man beim Fehlen der Koagulasereaktion eine Enterotoxinbildung ausschliessen kann.

Das Toxin ist ein Protein mit einem Molekulargewicht von 15-25 000. Bergdoll(9) fand bei der elektrophoretischen Auftrennung zwei Fraktionen mit einem isoelektrischen Punkt bei pH 5,0 und pH 8,5. In der 2. Fraktion war die höhere Enterotoxinkonzentration enthalten. Hibnick und Bergdoll(43) ermittelten bei weiteren Untersuchungen ein Molekulargewicht von 24 000+3000 und einen isoelektrischen Punkt bei pH 8,6. Auch konnten sie bei gereinigten Präparaten keine Lipide und Kohlehydrate feststellen, dagegen 18 Aminosäuren, von denen Asparaginsäure, Lysin, Tyrosin und Glutaminsäure überwiegen. Sugiyama und Dack(114) entdeckten, dass in hochgereinigten Präparaten die Apyraseaktivität vermindert ist, was aber nicht die Wirkung des Enterotoxins herabsetzt.

Fast immer kann man Staphylokokken, die eine Nahrungsmittelvergiftung hervorrufen, in die Lysogruppe III einordnen, wobei die Phagentypen 6/47 und 42D überwiegen (Allison 1, Allison und Mitarb. 2, Anderson und Williams 5, Cordone und Mitarb. 18, Gullotti und Spano 41, Ortel 86, Pliszka 90, Pöhn und Kienitz 91, Williams und Mitarb. 128, 129). Auch bei der postantibiotischen Enterokolitis fanden Anderson und Williams(5) Staphylokokken der Gruppe III. Aber auch Staphylokokken, die nicht typisierbar sind, können Lebensmittelvergiftungen hervorrufen (Kienitz 65), und Stämme der Lysogruppe III mit dem Phagentyp 6/47 oder 42D sind keine Enterotoxinbildner; deshalb dient die Phagentypisierung vor allem zur Erfassung der Epidemiologie (Anderson und Stone 4, Grün 39, 40). Das Enterotoxin wird von Trypsin und Pepsin nicht abgebaut (Bergdoll 9, Burbianka 12, Hammon 42). Es besitzt antigene Eigenschaften (Bergdoll 9). Minett(79) konnte Katzen aktiv durch intraabdominale Injektion des Toxins immunisieren. Es gelang ihm auch, nach Verabreichung von Enterotoxin und Kaninchenimmunserum die neutralisierende Wirkung der Antikörper zu beweisen. Hammon(42) konnte nicht feststellen, ob sich eine spezifische Immunität entwickelt, oder ob nicht eine unspezifische Peritonitis bei späteren Injektionen eine verminderte Resorption des Toxins bewirkt. Bergdoll und

Mitarb.(10)stellten mit einem hochgereinigten Enterotoxin (Stamm S-6)ein monovalentes Immunserum her mit einem präzipitierenden Antikörper,der 90% des Enterotoxins neutralisierte.Da dieses Serum im Geldiffusionstest nicht mit dem Enterotoxin aller geprüften Staphylokokken-Stämme reagierte,vermuten die Verff.verschiedene Antigentypen. Casman(15)isolierte zwei antigenverschiedene Enterotoxine,die er Typ F(food-poisoning-type)und Typ E(enteritis-type)nannte. Die meisten Stämme aus Enteritiden bildeten Typ E und F, während Stämme aus vergifteten Lebensmitteln nur Typ F erzeugten.

Sugiyama und Mitarb.(113)ermittelten,dass die Enterotoxinbildungs-fähigkeit der Kolonien eines einzigen Stammes quantitativ verschieden sein kann,so dass die Untersuchung von Einzelkolonien zu falscher Beurteilung führen kann.

Nach Segalove und Hite(107)wird in einem flüssigen Amigen-Medium unter subletalen Penicillindosen die Bildung von Dermonekrotoxin,Hämolysin und Letaltoxin gehemmt,aber nicht die Produktion von Enterotoxin.

Parker und Lapage,die die Penicillinempfindlichkeit enterotoxinbildender Staphylokokken aus Lebensmitteln prüften,ermittelten von 37 Stämmen 29 als resistent.Auch andere Forscher(Cetin 16,Mason 75,Ritzerfeld und Kienitz 98,Segalove 106)Bemerkenswert ist,dass penicillinresistente Staphylokokken am häufigsten in der Gruppe III und I/III vertreten sind(Ortel 85). Ausserdem zeigen enterotoxinbildende Staphylokokken charakteristische Kurven der Atmungsaktivität(Ritzerfeld und Mitarb.99,100).

C. Wirkungsweise des Staphylokokken-Enterotoxins

Bayliss(8)hat festgestellt,dass Katzen nach intraabdominaler,intravenöser und intracardialer Injektion von enterotoxinhaltigem Filtrat mit Erbrechen reagieren,nicht aber nach subcutaner,oraler oder intramuskulärer Darreichung.Der isolierte Katzendarm zeigt keine Reaktion.Auch nach Gastrektomie,Durchtrennung des Rückenmarks in Höhe Th₂ oder tiefer,einseitiger Vagotomie,Entfernung des Ganglion coeliacum erfolgte noch Erbrechen.Herausnahme der Baueingeweide,doppelseitige Vagotomie und

Durchtrennung des Rückenmarks bei C₇ führt zu seltenem Erbrechen. Nach Zerstörung des Brechzentrums, Durchtrennung zwischen vorderem Teil der Brücke und hinterem Teil des Hypothalamus und Verabreichung des Enterotoxins in den 4. Ventrikel zeigten die Tiere kein Erbrechen. Somit sind die peripheren sensiblen Bahnen, die den Brechreflex auslösen, für die Wirkung des Enterotoxins wichtiger als seine direkte Einwirkung auf das Brechzentrum. Bayliss(8) stellte weiter fest, dass Morphin und Ergotoxin das Erbrechen verhindern bzw. verzögern. Atropin und Pentobarbital erwiesen sich als indifferent. Arghittu und Mitarb.(6) injizierten mit J¹³¹ markiertes Enterotoxin jungen Katzen intraabdominal. In den ersten Stunden fanden sie das Toxin überwiegend in Niere und Nebenniere und in der Magendarmschleimhaut. Da die Ausbreitung der Radioaktivität im Gehirn gering und gleichmässig war, vermuten die Untersucher die Auslösung des Erbrechens eher in einer Reizung der Magendarmschleimhaut als einen Angriffspunkt im Gehirn. Lavergne und Mitarb.(71), die das Enterotoxin in den linken Splanchnicus von Meerschweinchen und Kaninchen injizierten, fanden bei der Autopsie keine Veränderungen von Nebenniere und Dünndarm.

Sehr interessant sind die Studien von Palmer(87). Er untersuchte Personen während der akuten Krankheitserscheinungen und kurz darauf gastroskopisch. Er fand fleckige Hyperämie der Mucosa, regionales Ödem, muskuläre Reizbarkeit, Erosionen, Petechien und purulentes Exsudat. Nach 48 Stunden waren diese Veränderungen nicht mehr zu erkennen, und nach weiteren 48 Stunden waren auch die histologischen Untersuchungen wieder normal.

D. Herstellung des Staphylokokken-Enterotoxins

Die Toxinmenge, die unter normalen Bedingungen bei Verwendung einfacher Nährböden gewonnen werden kann, ist nur gering. Von den einzelnen Autoren wird eine grosse Zahl von Nährböden angegeben; das ist verständlich, da so gut wie alle Nahrungsmittel die Vermehrung enterotoxinbildender Staphylokokken und die Produktion des Enterotoxins ermöglichen. Nach Dolman(25) ist mit einer ausreichenden Toxinausbeute nur dann zu rechnen, wenn die Nährböden unter 20-30%iger CO₂-Spannung bebrütet werden. Ein weiterer Faktor, der die Toxinausbeute bedeutend fördert, ist die Bewegung der Kulturen (Favorite und Hammon 33, Surgalla und

Mitarb.115,116).Kienitz(59)züchtete seine Stämme auf Stärke-agar im Wechsel mit 7%iger Blutplatte 48 Stunden lang bei 37°C und unter 30%iger CO₂-Konzentration.Anschliessend beimpfte er 450ml(100ml)einer Peptonbouillon mit 0,1% Agar und 1% Stärke. Bebrütung bei 37°C unter 30%iger CO₂-Spannung 5 Tage lang im Anaerobentopf.Die Kulturen wurden dann zentrifugiert,filtriert und 30 Minuten auf 100°C erhitzt,um das Hämolysin sowie das Letaltoxin zu zerstören.

Gute Toxinausbeuten erreichten Woolpert und Dack(133)mit einem halbstarren Bouillon-Agar-Nährboden.Neumann und Mitarb.(84) stellten das Enterotoxin nach der Burnetschen Methode her: die Kulturen werden 48 Stunden auf weichem Agar in CO₂-haltiger Atmosphäre bebrütet,anschliessend filtriert. Das Filtrat enthält das wirksame Toxin. Häufig benutzt wurde ein halbstarrer Glucose-Pepton-Agar(Dolman's medium) (Dolman und Mitarb.29). Ramon(93)produzierte ein recht hochwertiges und gleichmässiges Enterotoxin mit einem besonderem Nährboden aus Thymus.

Favorite und Hammon(33)erzielten eine gute Toxinproduktion in einem flüssigen,agarfreien Nährboden(pH 7,6) folgender Zusammensetzung: Caseinhydrolysat 1,5g, Thiaminchlorid 0,5g, Nicotinsäure 120y, Dextrose 0,25g, 0,2%iges Phenolrot 0,4ccm, Aqua dest. 90,0g.

Surgalla(115) stellte kein Wachstum der Kulturen in einem Medium fest, das nur 3 Aminosäuren enthielt und keine Glucose. Er beobachtete gute Enterotoxinausbeuten bei Glucosekonzentrationen zwischen 0,2 und 20%. Auch er benutzte rotierende Flaschen unter erhöhter CO₂-Spannung (20%).

Casman(14)empfiehlt ein flüssiges,dialysierbares , agar-freies Medium.

Lostia(73)erreichte einen hohen Enterotoxingehalt mit einem Nährboden, der aus 75ml Leitungswasser, 1g Lecithin und Pepton und 25ml Magermilch als Eiweissquelle bestand (pH 7,4). Die Teststämme züchtete er in 50ccm Nährmedium bei 37°C 6 Tage lang ohne CO₂-Spannung.

Moser(80) benutzte Peptonbouillon mit 0,1% Agar pH 6. Er bebrütete die Kulturen 6 Tage lang in einem CO₂-reichen und O₂-armen Milieu und filtrierte anschliessend durch einen Seitz-Filter. Das Filtrat enthielt das wirksame Toxin.

Es ist zu beachten, dass Staphylokokken in der Subkultur die Fähigkeit der Enterotoxinbildung verlieren können.

Durch mehrmalige Überimpfung im Abstand von 2-3 Tagen auf Stärkeagar (1% Stärke, 1% $1/30$ mol Natriumphosphat, 2% Agar unter 25%iger CO_2 -Spannung, pH 6,2) gewinnen die Stämme ihr Vermögen zur Enterotoxinbildung wieder zurück (Jordan und Burrows 50).

E. Zusammenstellung der bekannten biologischen Nachweisverfahren für das Enterotoxin

Es lag nahe, das Vorhandensein enterotoxinbildender Staphylokokken durch Tierversuche zu beweisen, jedoch führte bis heute keine Methode zu einem restlos befriedigendem Ergebnis.

1. Versuche an der Katze

a. Kitten-Test nach Dolman und Mitarb. (28,29)

Die Versuche an der Katze gelten bis heute als klassisches Nachweisverfahren. Verwandt werden nur völlig gesunde, 4-8 Wochen alte und 350-700g schwere Tiere. Nach Minett (79) soll ein Gewicht von 400g möglichst nicht unterschritten werden. Andere Autoren (Matheson und Thatcher 74) konnten gute Ergebnisse mit Katzen von 700-3500g erzielen. Das auf 37°C erwärmte Filtrat wird ohne Narkose langsam in die Bauchhöhle injiziert. Die Injektion soll 1-2 Stunden nach der letzten Fütterung vorgenommen werden. Es muss darauf geachtet werden, dass das Filtrat durch 30 Minuten langes Erhitzen auf 100°C weitgehend von beta-Hämolysin befreit wird, sonst kann es zum unspezifischen Erbrechen (Surgalla 119) oder sogar zum Tod der Tiere kommen (Gohar und Eissa 37, Neumann und Mitarb. 84). Dies kann auch eintreten bei Verwendung grosser Dosen hochwertigen Staphylokokken-Enterotoxins (Dolman und Mitarb. 29, Lavergne und Mitarb. 71). Mathison und Thatcher (74) injizierten 136 Katzen ungereinigte, zuvor auf 100°C für 30 Minuten erhitzte Filtrate mit geringen Resttitern von beta-Hämolysin. In keinem Fall starben die Tiere.

Die Dosierung beträgt 2-4ml/kg Katze, bei Jungtieren also 1-3ml. Bei Toxinkonzentraten soll man möglichst mit Wasser auf 0,5 oder 1,0ml auffüllen, denn bei kleinem Volumen reagieren nur etwa 50% der Tiere (Mathison und Thatcher 74). Ein Filtrat gilt als enterotoxinhaltig, wenn bei Katzen etwa 20-60 Minuten

nach der Injektion bestimmte Symptome auftreten. Typisch sind zentralnervöse Symptome wie motorische Unruhe mit Schütteln des Kopfes und Zittern, Schreien, Teilnahmslosigkeit und Verweigerung der Nahrungsaufnahme, sowie Magendarmsymptome wie vermehrte Salivation, Erbrechen, das sich mehrmals wiederholen kann und Durchfall (Minett 79). Fieber kann ebenfalls auftreten. Nach einigen Stunden, spätestens nach einem halben Tag sind die Tiere wieder wohllauf und hungrig (Matheson und Thatcher 74, Thatcher und Matheson 123). Da die Katzen unterschiedlich reagieren, ist eine quantitative Auswertung nicht möglich (Surgalla 115). Nach Winkle (132) soll man möglichst 2 Tiere pro Versuch verwenden, und da auch Kontrollen mit unbeimpften Nährböden und nicht-enterotoxischen Filtraten notwendig sind (Rigdon 95, Surgalla 115), werden somit für jeden Ansatz mindestens 4 Tiere benötigt. Diese können nach wenigstens 10 Tagen wieder benutzt werden. Aber nach 3-4maliger Verwendung muss man mit dem Auftreten einer Immunität rechnen (Dolman und Mitarb. 26, 27, Matheson und Thatcher 74). Nach Kupchik (69) soll man die Katzen ein zweites Mal erst wieder nach einer Zwischenzeit von 2 Wochen heranziehen.

Bedeutungsvoll ist das Auftreten von Erbrechen bei Injektion unbeimpfter Nährböden und nicht-enterotoxinhaltiger Filtrate (Hammon 42, Hussemann und Tanner 48, Fulton 35, Rigdon 95, Singer und Hagan 111). Hammon (42) sah die Ursache dieser unspezifischen Reaktion im Bauchfellreiz selbst und in der Verwendung zu niedrig temperierter Filtrate.

Nach Slanek (112) und Fulton (35) wird das beta-Hämolysin durch 30 Minuten langes Erhitzen auf 100°C nicht vollkommen zerstört. Sie sehen diese geringe Konzentration als Ursache des Erbrechens an.

Da die Staphylokokken-Nahrungsmittelvergiftung auf intestinale Wege ausgelöst wird, die intraabdominale bzw. intravenöse Injektion aber unphysiologisch ist, erkennt Elek (31) den Kitten-Test nicht an. Matheson und Thatcher (74) halten nach ihren Erfahrungen den Dolmanschen Katzentest für sehr spezifisch. Jedenfalls konnte diese Methode bis heute noch nicht durch eine andere ersetzt werden.

Der Kitten-Test ist zur Aufklärung von Lebensmittelvergiftungen und postantibiotischen Enterocolitiden sehr oft verwendet worden (Gohar und Eissa 37, Dack und Mitarb. 20,

Moser 80, Moser und Mumme 81, Neumann und Mitarb. 84, Ortel 86).

b. Weitere Versuche an der Katze

Nach Tanner und Ramsey (122) flösst man mit einer Pipette sehr jungen Katzen (10 Tage bis 5 Wochen alt) das Filtrat zu gleichen Teilen mit Milch gemischt ein (mittlere Dosis: 20 ccm).

Die Reaktion gilt als positiv, wenn die Tiere unruhig werden, schreien, dünne, wässrige Stühle entleeren und erbrechen. Nach spätestens 24 Stunden sind die Tiere wieder symptomlos und unauffällig.

Matheson und Thatcher (74) konnten bei 9 von 13 Tieren mit 12-50 ml Enterotoxin Unruhe und Durchfälle auslösen, jedoch kein Erbrechen.

Jordan (49) injizierte das zu prüfende Filtrat intravenös (V. saphena). Jedoch muss diese empfindliche Methode - nur Erbrechen gilt als positiv - in Narkose durchgeführt werden. Davison und Mitarb. (23) berichten über gute Ergebnisse bei intracardialer Injektion. Dabei reagieren die Tiere stärker als beim Kitten-Test nach Dolman, und die Erscheinungen treten schon in der ersten halben Stunde auf. Da bei dieser Versuchsanordnung auch das beta-Hämolyysin stärker zur Wirkung kommt, empfiehlt es sich, diese Substanz durch spezielle Antiseren oder andere geeignete Verfahren unwirksam zu machen. Mit der Injektion soll man nicht länger als bis zu 2 Stunden nach der letzten Fütterung warten, da die Tiere mit leerem Magen nicht reagieren.

2. Versuche am Menschen

Die Methode des Enterotoxin-nachweises am Menschen wird besonders in Amerika in Form von Freiwilligenversuchen viel angewandt.

Grundsätzlich sollen nur kreislaufgesunde, jüngere Personen herangezogen werden, weil das Zirkulationssystem besonders beansprucht wird (Meyer 76). Unter Umständen kann es zu extremen Kollapserscheinungen kommen. Im Gegensatz zu den Versuchen an der Katze brauchen die Filtrate nicht gekocht zu werden, da die anderen Staphylokokken-Toxine keine Wirkung auf den menschlichen Darm zeigen (Dolman 26). Am besten gibt man Mengen zwischen 2 ml Filtrat in 10 ml Flüssigkeit oder Milch bis 10 ml Filtrat in 200 ml Milch. Nach 1 1/2-5 Stunden kommt es zu den bekannten Erscheinungen. Auch hier reagieren nicht alle Menschen gleich

heftig (Dolman 25, Jordan und Hall 52, Kelly und Dack 55, Minett 79). Deshalb darf man den Freiwilligen-Versuch nicht als quantitativen Test benutzen (Dack und Mitarb. 20). Nach Borthwick (11) ist die unterschiedliche Empfindlichkeit vom pH-Wert des Magendarmkanals abhängig.

Schliesslich ist noch zu beachten, dass manche Menschen auch bei Verwendung von Leerbouillon positiv reagieren, wenn sie von der Wirkung der Filtrate wissen. Trotz all dieser Faktoren fand der Freiwilligen-Versuch häufig Verwendung (Fulton 35, Geiger und Mitarb. 36, Gohar und Eissa 37, Burney 13, Sedlak 108). In Deutschland hat er sich nicht durchsetzen können.

Noch unsicherer als die beschriebene Methode, die immer mit mehreren Personen durchgeführt werden sollte, ist natürlich der Selbstversuch, der in Amerika ab und zu angewendet wurde (Barber 7, Ramsey und Tracy 94).

3. Versuche am Affen

Viele Forscher, vor allem amerikanische, benutzten als Nachweismethode Affen verschiedener Arten (Davison und Dack 22, Jordan und McBroom 54, Minett 79, Surgalla und Mitarb. 117, Wilson 130). Menschenaffen (Schimpansen) erwiesen sich am empfindlichsten (Wilson 130).

a. Affenfütterungstest nach Jordan und McBroom (54)

Man gibt Jungtieren (1-2 kg) 5-20 ccm Enterotoxin mit der Magensonde. Einige Autoren bevorzugen die Verabreichung der Filtrate in den leeren, andere in den gefüllten Magen. Im positiven Falle tritt nach etwa 1-3 Stunden Erbrechen, des öfteren auch Durchfall auf. Zuvor machen sich Unruhe, Zähneknirschen, Kopfschütteln und Reiben des Bauches mit den Extremitäten bemerkbar. Als fraglich positives Zeichen sind die Entleerung dünner Stühle ohne Erbrechen und Leibschmerzen zu werten. Ein Stamm gilt als enterotoxinbildend, wenn bei mindestens 2 Tieren Erbrechen oder Durchfall ausgelöst wird (Surgalla und Mitarb. 117). Da jedoch ein Teil der Affen primär resistent ist (Davison und Dack 22, Minett 79), müssen bei jedem Versuch mehrere Tiere geprüft werden. Auch Surgalla und Hite (119) fanden in grösseren Versuchsreihen nur wenige positiv reagierende Affen, so dass Zweifel an der Spezifität des Testes bestehen

(Wilson und Miles 131). Woolpert und Dack(133) halten den Test für sehr spezifisch. Sie bezeichnen als 'vomiting dose' diejenige Menge Enterotoxin, die bei 2-4 von 6 Tieren zum Erbrechen führt.

b. Affentest nach Davison und Mitarb.(23)

Man injiziert die zu prüfenden Filtrate (1ccm/kg Körpergewicht) in die V.femoralis. Allerdings müssen die Filtrate von allen anderen Toxinen, besonders dem Letaltoxin, befreit sein (Surgalla, Bergdoll, Dack 117). Diese Methode hat den Nachteil, dass die Technik recht schwierig ist und eine grössere Menge von Kontrolltieren erfordert als beim Fütterungstest. Nach dreimaliger Verwendung der Affen tritt Immunität ein (Surgalla und Mitarb. 117).

4. Versuche am Hund

Minett(79) gab 6-12 Monate alten Hunden 20-40ml enterotoxinhaltiges Filtrat zu gleichen Teilen mit Milch gemischt mit der Sonde auf leeren Magen. Rigdon(95) hatte teilweise gute Ergebnisse bei parenteraler Injektion - nur Erbrechen galt als positiv. Jordan(49) konnte diese Methode nicht bestätigen.

Die Nachweisverfahren am Hund haben sich bei kritischer Wertung nicht behaupten können (Kienitz 60).

5. Versuche am Meerschweinchen

Kupchik(69) und Kienitz(60) stellten fest, dass Meerschweinchen sowohl bei intraabdominaler Injektion von Enterotoxin, als auch bei peroraler Fütterung nicht reagieren. Jordan(49) und Dolman(27), die die Filtrate intravenös injizierten, kamen zu dem gleichen Ergebnis. Recht interessant sind die Untersuchungen von Borthwick(11), der bei künstlich eingestelltem pH des Mageninhaltes auf 7,3 durch orale und rektale Verabreichung enterotoxische Erscheinungen provozieren konnte. Aber auch mit dieser Methode wurden keine sicheren Ergebnisse erzielt.

6. Versuche am Kaninchen

Borthwick(11) prüfte auch an Kaninchen die Wirkung des

Staphylokokken-Enterotoxins bei einem auf pH 7,3 eingestellten Mageninhalt. Da der pH-Wert des Mageninhalts von Kaninchen um 5 liegt, wurde 5%iges NaHCO_3 zugegeben. Die Tiere wurden mit der Sonde gefüttert (8-10ml). Die Erfolge waren jedoch wenig überzeugend, denn die Reaktionszeiten schwankten zwischen einigen Minuten und 5 Tagen, wobei die Tiere meist starben.

Richmond(96) prüfte Toxin und Kontrollmaterial an Jejunumsegmenten frisch getöteter Kaninchen. Die 4cm langen Darmstücke wurden in 60ml Ringerlösung (pH 7,3, 38°C) aufbewahrt und 10ml Filtrat gegen 10ml Ringerlösung ausgetauscht. Eine Substanz wurde als enterotoxinbildend angesehen, wenn kymographisch eine Vermehrung der Motilität kenntlich gemacht werden konnte. Der Verfasser beschreibt keine Erhitzung bzw. Entgiftung oder Neutralisierung der anderen Toxine. Die Genauigkeit dieser Methode betrug 77,8% bei Verwendung enterotoxinhaltiger Filtrate. Die Prüfung mit unspezifischen Medien ergab 17,5% positive Ergebnisse.

Sedlak und Pruchowa(109) und Sedlak(108) prüften das Enterotoxin an Darmsegmenten von Kaninchen, Meerschweinchen und Ratten. Statt Ringerlösung benutzten sie Tyrode-Lösung von 38 bis 39°C. Da minimale Spuren von Schwermetallen hemmend auf das Darmsegment wirken, muss die Versuchsanordnung mit Aqua dest. und reiner Glasapparatur angesetzt werden. Diese Versuche stimmen mit dem gleichzeitig durchgeführten Kitten-Test überein. Da dieser Nachweis zwar recht spezifisch, andererseits aber die Technik sehr anspruchsvoll und zeitraubend ist, eignet er sich nicht für Routineuntersuchungen.

Kelsey und Hobbs(56) zweifeln an dieser Wirkung des Enterotoxins. Sie führen die Erscheinungen auf das α - und β -Hämolysin zurück, denn bei Zugabe der betreffenden Antiseren blieben die charakteristischen Wirkungen aus. Zu dem gleichen Ergebnis kamen Anderson und Mitarb.(3).

7. Versuche an der weissen Maus

Mehrere Autoren(Dolman 27, Davison und Dack 22, Kienitz 60, Kupchik 69) konnten nachweisen, dass die weisse Maus weder bei peroraler noch bei intraabdominaler oder intravenöser Zufuhr von Enterotoxin eine Wirkung zeigt. Bei Benutzung ungereinigter

Filtrate können wahrscheinlich positive Resultate durch alpha-Hämolsin und Letaltoxine hervorgerufen werden(Kienitz 60).

8. Versuche an der weissen Ratte

Kienitz und Mitarb.(66,67)injizierten Filtrate enterotoxinbildender Staphylokokken weissen Ratten intravenös. Beim Vergleich mit entsprechenden Kontrollversuchen konnten sie keinen Unterschied feststellen.

9. Versuche am Chinchilla

Interessant sind die Untersuchungen Prohaskas(92), der 8 Chinchillas(6-8 Monate, 300-375g schwer) 5 Tage lang ausser der normalen Nahrung mit einem Antibiotica-Sulfonamid-Gemisch fütterte. Am 6. Tag erhielten die Tiere 2ccm einer Staphylokokkenkultur(in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt). Er verfütterte dann das Antibiotica-Sulfonamid-Gemisch am Morgen und die Kulturaufschwemmung am Abend der nächsten Tage. Nach 24 Stunden erkrankten die Tiere mit Anorexie und Durchfall und starben während der nächsten 2 Wochen. Auch Kontrolltiere, die nicht weiter mit Antibiotica behandelt wurden, starben an der oralen Infektion.

Weitere Tiere, denen er täglich 4ml sterile Kulturfiltrate verabreichte, reagierten schon nach wenigen Stunden mit Durchfall und Lethargie. Sie gingen zwischen dem 3. und 12. Krankheitstag ein.

10. Versuche am Ferkel

Hopkins und Poland(47)injizierten das Enterotoxin jungen Schweinen(7-43 Tage, 1,8-11,4kg) in die Bauchhöhle. Die Dosis beträgt 3ccm/kg Tier. Nach wenigen Minuten tritt bei den Ferkeln Zittern, Unruhe und vermehrte Salivation auf. 30-90 Minuten(bis 3 Stunden)nach der Injektion erbrechen die Tiere, was für die Verfasser beweisend für das Vorhandensein von Enterotoxin ist.

11. Versuche an Hühnerembryonen

Schon Knothe(68)stellte die Empfindlichkeit des Hühner-

embryos gegen Enterotoxin fest.

Kienitz und Mitarb.(59,64)bebrüteten Hühnereier im Flächenbrüter.Bei einer Anfangstemperatur von $38,5^{\circ}\text{C}$ erhöhten sie von der 2.Woche an die Temperatur täglich um $0,1^{\circ}\text{C}$ bis zu einer Endtemperatur von $39,5^{\circ}\text{C}$.Am 9.bzw.10.Bruttage wurde je $0,15\text{ml}$ des zu prüfenden Filtrates unter streng sterilen Kautelen in die Allantoishöhle injiziert.Der Schalendefekt wurde mit Zaponlack und Leukoplast verschlossen.Die behandelten Eier wurden 2 Mal täglich gewendet und alle 24 Stunden mit der Prüflampe durchleuchtet.Alle Hühnerembryonen,die mit dem Gesamttoxin behandelt wurden,starben ab(mit Ausnahme des Filtrats von Stamm 196).Bei Behandlung mit gekochten Filtraten waren meist nach 72 Stunden die Hälfte der geimpften Eier abgestorben.

12.Versuche am Frosch

Dieser von Robinton(101,102)entwickelte Test wurde von Sedlak(108)und Seeman(110)beschrieben.Das Nachweisverfahren beruht darauf,dass unter bestimmten Bedingungen beim Frosch eine Antiperistaltik des Magens ausgelöst werden kann.

Man bringt die zu prüfenden Filtrate($0,2-1,0\text{ccm}$)entweder in den Magen oder injiziert sie in den dorsalen Lymphebeutel.Als positives Ergebnis bewertet man Wischen und Streichen des Kopfes und der seitlichen Körperpartien mit den Extremitäten.Andere Erscheinungen,wie schluckende Bewegungen und Erbrechen gelten nicht als typisch(Robinton 101).Eine etwas abgeänderte Methode ist das Einträufeln des Toxins in den Magen des decapitierten Frosches.Im positiven Fall beobachtet man eine deutliche Gegenperistaltik(nach 30 Minuten;oft erst nach 60-120 Minuten).Diese Reaktion wurde jedoch von Eddy(30) mehrmals beobachtet nach Aufbringen von Honig,Gelatine,unspezifischen Nährböden und nicht enterotoxischen Filtraten.Auch vor der Prüfung der fraglichen Substanz trat Gegenperistaltik auf,hervorgerufen durch den Dekapitationsschock.Aus diesem Grund lehnen Eddy(30),Mathison und Thatcher(74),Surgalla und Mitarb.(117)u.a.den Frosch-Test ab.

13.Versuche an Nematoden

Rosa as del Valle(103)setzte eine Stammkultur Nematoden

(*Pelodera strongyloides*, *Rhabditis strongyloides*) mit einer 18-24 Stunden bei 37°C vorbebrüteten Agarplatte mit *E. coli* an.

Zur Ausführung des Tests bringt man eine Öse der Stammkultur mit einer 18stündigen Bouillon mit *E. coli* auf die übliche Agarplatte (Belassung bei Zimmertemperatur). Nach 3-5 Tagen schwemmt man mit 5ml Aqua dest. ab. Nun bringt man 5-6 Nematoden auf ein sauberes Uhrglas (2,5cm Durchmesser) und wäscht sie mehrmals mit sterilem Wasser. Anschliessend lässt man die Würmer in einer feuchten Kammer 48 Stunden hungern und tauscht 0,5ml (10-12 Tropfen) Kulturfiltrat gegen die gleiche Menge Aqua dest. aus. Nach 30-45 Minuten soll man verminderte Motilität und eine u.U. reversible Paralyse der Nematoden beobachten können.

F. Serologischer Nachweis (Geldiffusionstest)

Der geldiffusionstest wurde von Bergdoll, Surgalla und Dack(10) angegeben.

Die Methode beruht darauf, dass man Kölbchen mit einem Serum-Agar-Gemisch im Wasserbad auf 50°C erwärmt und die Oudinröhrchen damit bis zur Hälfte auffüllt. Die Aufbewahrung erfolgt im Kühlschrank. Nach 3stündigem Stehen bei Zimmertemperatur werden die Filtrate in Röhrchen gefüllt; diese lässt man 7 Tage lang bei 20°C stehen und liest dann das Ergebnis bei UV-Tageslicht gegen dunkle Unterlage ab. Es bilden sich ein oder mehrere Präzipitationsbänder. Das für das Enterotoxin charakteristische Band zeichnet sich durch Unschärfe und schnellere Wanderung aus.

Kienitz(62) benutzte zur Ausführung des Geldiffusionstests die Antiserumcharge des Stammes S-6 mit den Antienterotoxinen vom Typ E und F. Folglich musste bei Enterotoxinbildnern, denen diese Antigene fehlen, der Geldiffusionstest negativ ausfallen.

Nach Kienitz(67a) gilt ein Stamm als Enterotoxinbildner, wenn von den 3 Tests - Affentest, Katzentest, Geldiffusionstest - 2 positiv ausfallen.

III. S P E Z I E L L E R T E I L

Eigene Versuche

A. Material und Methoden

Untersucht wurden die überall in der Welt als starke Enterotoxinbildner bekannten Stämme 196,161A,1283,S-6 und 254.⁺ Ausserdem wurden noch 2 Staphylokokken-Stämme (aureus haemolyticus) Milch 936/1 und Milch 936/2 geprüft, die bei Kühen eine starke Mastitis verursacht hatten.

Von den Originalkulturen wurden zur Orientierung Ausstriche angefertigt, nach Gram gefärbt und auf Kochblut-Agar überimpft.

a. Vorprüfung auf Pathogenität der Stämme

Die Staphylokokkenstämme wurden nach der Überimpfung auf Kochblut-Agar folgenden Pathogenitätsprüfungen unterzogen:

1. Mannitvergärungsvermögen

Das Medium bestand aus Nähragar mit 7,5% NaCl und 1% Mannit und Bromkresollösung als Indikator (pH 7,2). Die Platten wurden mit einer 1-mm-Öse des zu prüfenden Materials beimpft und 18-20 Stunden bei 37°C bebrütet. Nach weiterer Aufbewahrung von mehr als 48 Stunden bei Zimmertemperatur wurde abgelesen und folgendermassen beurteilt:

positiv - Gelb-Färbung $\neq$ Säuerung

fraglich - Gelb-grün-Färbung

negativ - Blau- bis Blau-grün-Färbung

⁺Die Stämme wurden uns von Herrn Prof.Dr.Kienitz,Münster lebenswürdigerweise zur Verfügung gestellt, dem auch hier verbindlicher Dank gesagt wird.

2. Phosphatase-Reaktion

Flüssiger Nährboden mit 0,01% Colaminphenolphthaleinphosphat (Merck) wurde mit einer 1-mm-Öse des zu prüfenden Materials beimpft. Die beimpfte Bouillon wurde 18-20 Stunden bei 37°C bebrütet. Bei Phosphatenspaltung wird das Phenolphthalein frei, das sich bei Zusatz von Lauge durch auftretende Rosafärbung nachweisen lässt.

3. Nachweis der Plasma-Koagulase

In der Blutspendeezentrale (Universitätskliniken Frankfurt/Main) anfallendes Citrat-Plasma von Blutkonserven wurde in ein steriles Reagensglas gefüllt (5ccm), mit einer Öse eines eintägigen Kulturrasens beimpft und 3-7 Stunden bei Zimmertemperatur belassen. Als plasma-koagulase-positiv wurde ein Stamm bezeichnet, der innerhalb 3-7 Stunden mindestens in einem Röhrchen vollständige Plasmagerinnung bei negativen Kontrollen hervorgerufen hat.

b. Herstellung des Enterotoxins

Zur Herstellung des Enterotoxins diente das von Kienitz und Preuner (64) angegebene Medium 3: Peptonbouillon mit Zusatz von 1% Stärke und 3% Glucose, pH 7,2. Es erfolgte kein Agarzusatz, um die Durchmischung beim Schütteln zu erleichtern.

Je 100ccm der Nährbouillon wurde in 300ml-Kolben gefüllt und bei +106°C für 60 Minuten autoklaviert. Die Beimpfung erfolgte mit 3 Ösen einer Platten-Kultur, die zuvor frisch überimpft worden war. Anschliessend wurden 60ccm CO₂ mit dem Kipp'schen Apparat eingeleitet, um eine 30%ige CO₂-Konzentration zu erzielen. Die Kolben wurden 4 Tage lang unter dem oben angegebenen

CO₂-Luft-Gemisch bebrütet (37°C).Um die Toxinausbeute zu erhöhen,wurde in den ersten 3 Tagen das Bebrüten 4 Mal um je 1 Stunde unterbrochen;die Kulturen sind dann bei Zimmertemperatur (25°C) mit einer Frequenz von 2 Bewegungen/Sekunde geschüttelt worden.Nach 4 Tagen wurde der Gummiverschluss des Kolbens gegen einen Zellstoffstopfen ausgetauscht,damit atmosphärische Luft hineindiffundieren konnte.Unter diesen Bedingungen erfolgte dann weitere 24stündige Bebrütung der Nährlösung bei 37°C.

Nach Abschluss der Bebrütung wurden Ausstriche angefertigt,um Verunreinigungen auszuschliessen.Anschliessend wurden die Ansätze zentrifugiert (90 Minuten,4000 U/Min.) und mit Seitz EK-Filtern filtriert.Nach Anlage von doppelten Sterilitätskontrollen erfolgte Erhitzen der Filtrate für 30 Minuten auf 100°C im Wasserbad.Dann wurden die Toxine für einige Stunden bei +4°C kühl aufbewahrt,nochmals zentrifugiert (10 Minuten,3000 U/Min.) und bis zur Verwendung bei +4°C aufbewahrt.Vor Versuchsbeginn wurde der pH-Wert kontrolliert und das Filtrat auf pH 7,2 eingestellt.Auch erfolgte vor jedem Versuch eine nochmalige Prüfung des Toxins auf Sterilität durch Ausstriche auf Blutagar.

c.Nachweis des Enterotoxins im Katzentest

Die Stämme wurden an insgesamt 9 gesunden Katzen, 6-8 Wochen alt,mit Gewichten zwischen 450 und 730g, getestet.

Je 3ccm Toxin bzw. unbeimpfte sterile Bouillon wurden 1 1/2 Stunden nach der letzten Fütterung intraabdominal injiziert.Das Filtrat wurde zuvor auf 37°C erwärmt.Anschliessend wurden die Tiere 8 Stunden lang beobachtet.

Leerversuch

Katze M (730g) und Katze G (650g)

Die Tiere waren zuvor für keine anderen Versuche verwendet

worden.

Je 3ccm unbeimpfte sterile Bouillon wurden intraabdominal injiziert. Kurze Zeit nach der Behandlung putzten sich die Tiere, besonders an der Injektionsstelle, sie zeigten aber sonst keine Veränderung. Sie schienen sich wohlzufühlen, denn sie schnurrten und nahmen die dargereichte Nahrung jederzeit an.

Stämme Milch 936/1 und Milch 936/2

Diese beiden Stämme wurden an 4 Katzen (7 Wochen alt, Gewicht bei allen um 600g) des gleichen Wurfes getestet. Auch diese Tiere wurden nun zum ersten Mal für einen Versuch verwendet. Je 2 Katzen wurden die beiden zu prüfenden Filtrate intraabdominal injiziert. Die Tiere waren anschliessend bei vollem Wohlbefinden - keine Veränderung konnte bemerkt werden.

Stamm 254

Prüfung des Enterotoxins an 2 Katzen des gleichen Wurfes (450g schwer, 5 Wochen alt), die auch zum ersten Mal verwandt wurden.

Katze A:	Nach 30 Minuten vermehrte Salivation
"	40 " Sträuben des Felles
"	45 " Brechreiz, keuchende Laute
"	50 " Erbrechen
"	51 " Erbrechen

Katze B: Nach 2 Stunden Sträuben des Felles, unruhiges Umherlaufen. Nach weiteren 5 Minuten Erbrechen. Die Haare des Tieres waren etwa 2 Stunden lang gestäubt.

Stamm 196

- Katze B: (5 Wochen alt, 450g Gewicht, vor 12 Tagen 1. Injektion von Enterotoxin)
25 Minuten nach der Injektion zeigte das Tier nur Sträuben des Felles 20 Minuten lang.
- Katze G: (650g Gewicht, 7 Wochen alt, vor 12 Tagen 1. Injektion mit unbeimpfter Bouillon).
Nach 20 Minuten Schreien, Keuchen, Brechreiz
- | | | | |
|---|----|---|-----------|
| " | 25 | " | Erbrechen |
| " | 31 | " | Erbrechen |
| " | 38 | " | Erbrechen |

Stamm 1283

- Katze A: (450g, 5 Wochen alt, 1. Injektion von Enterotoxin vor 10 Tagen)
Nach 25 Minuten vermehrte Salivation
- | | | | |
|---|----|---|---------------------|
| " | 30 | " | Sträuben des Felles |
| " | 45 | " | Erbrechen |
| " | 48 | " | Erbrechen |
- Katze D: (470g Gewicht, 5 Wochen alt, wird zum ersten Mal als Enterotoxinnachweis benutzt)
Nach 30 Minuten Schreien, unruhiges Umherlaufen, Sträuben des Felles
- | | | | |
|---|----|---|--------------------|
| " | 35 | " | Speichelfluss |
| " | 43 | " | Brechreiz, Keuchen |
| " | 44 | " | Erbrechen |
| " | 46 | " | Erbrechen |

Stamm S-6

- Katze X: (7 Wochen alt, 620g Gewicht, vor 10 Tagen 1. Injektion mit dem Filtrat des Stammes Milch 936/1)
Nach 30 Minuten Speichelfluss
- | | | | |
|---|----|---|-----------|
| " | 38 | " | Keuchen |
| " | 40 | " | Erbrechen |

Katze Y: (7 Wochen alt, 600g Gewicht, vor 10 Tagen
1. Injektion mit dem Toxin des Stammes Milch 936/2)
Nach 25 Minuten Sträuben des Felles
" 40 " Erbrechen
" 42 " Erbrechen
" 43 " Erbrechen
" 44 " Erbrechen

Stamm 161 A.

Katze P: (630g, 7 Wochen alt, vor 10 Tagen Prüfung des
Filtrates von Stamm Milch 936/1)
Nach 60 Minuten Brechreiz
" 67 " Erbrechen

Katze L: (600g Gewicht, 7 Wochen alt, vor 10 Tagen Prüfung
des Filtrates von Stamm Milch 936/2)
Nach 50 Minuten Schreien, Umherlaufen
" 55 " vermehrte Salivation
" 64 " Erbrechen
" 66 " Erbrechen

d. Intraabdominale Injektion von Enterotoxin bei

Eintagsküken

Das Filtrat der 7 im Kitten-Test geprüften Stämme wurde an je 9 bzw. 11 Eintagsküken getestet.

Die Injektion in die Bauchhöhle der Tiere erfolgte in einer Dosierung von 0,5ccm bzw. 1,0ccm Toxin bzw. steriler unbehandelter Nährbouillon. Zuvor war das Filtrat auf 37°C erwärmt worden. Anschliessend wurden die Küken 12 Stunden lang beobachtet.

B. R e s u l t a t e

a. Pathogenität der Stämme

Folgende Zusammenstellung zeigt die Ergebnisse der Pathogenitätsvorprüfungen.

Stamm	Mannit	Phosphatase	Plasma- koagulase

196	+	+	(+)
161 A	+	+	(+)
1283	+	+	+
S-6	+	+	+
254	+	+	+
M 936/1	+	+	+
M 936/2	+	+	+

Als bei den Stämmen 196 und 161 A bei Prüfung der Plasma-Koagulase-Reaktion die Gerinnung nur angedeutet war (man konnte die Bouillon noch etwas bewegen im Gegensatz zu den anderen Stämmen, bei denen eine Bewegung überhaupt nicht mehr möglich war; die Kontrollen waren flüssig), wurde der Versuch mit 5 unbeimpften Röhrchen als Kontrolle und 5 behandelten Röhrchen wiederholt. Nach 7 Stunden war die Gerinnung wieder nur angedeutet zu erkennen (im Gegensatz zu den Kontrollen, die noch flüssig waren).

b. Enterotoxinnachweis an Katzen

Stamm	1. Katze	2. Katze
196	0	+
161 A	+	+
1283	+	+
S-6	+	+
254	+	+
M 936/1	0	0
M 936/2	0	0

Nach diesen Untersuchungen sind die beiden aus der Milch isolierten Stämme im Katzenversuch negativ, obwohl sie biochemisch das für Enterotoxinbildner typische Verhalten zeigten. Weiterhin beweist die Tabelle, dass es gelungen ist, bei den als Enterotoxinbildnern bekannten Stämmen das Enterotoxin herzustellen.

c. Prüfung des Enterotoxins an Eintagsküken

Die folgende Tabelle zeigt die Zahl der mit Enterotoxin getesteten Tiere.

Stamm	Zahl der Tiere, denen 0,5ccm injiziert wurde	Zahl der Tiere, denen 1,0ccm injiziert wurde
196	5	4
161 A	5	4
1283	5	4
S - 6	5	4
254	5	4
M 936/1	6	5
M 936/2	6	5
Leerbouillon	5	4

Ausserdem wurden gleichzeitig 5 Küken beobachtet, die keiner Behandlung unterworfen worden waren.

Die getesteten Tiere zeigten keine abartigen Reaktionen und verhielten sich genauso wie die völlig unbehandelten Küken. Sie nahmen Nahrung und Flüssigkeit zu sich.

Ein Teil der getesteten Tiere wurde an Institutsangehörige abgegeben und gedieh wie normale Küken.

IV. B E S P R E C H U N G d e r E R G E B N I S S E

Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Prüfungen, welche mit den einzelnen Stämmen vorgenommen wurden.

Prüfung der benutzten Stämme im biochemischen Test
und im Tierversuch

Stamm	Prüfung auf Pathogenität			Katzentest		Enterotoxin- nachweis an
	Mannit	Phospha- tase	Plasma- koagulase	1. Katze	2. Katze	Eintagsküken
196	+	+	+	0	+	0
161A	+	+	+	+	+	0
1283	+	+	+	+	+	0
S-6	+	+	+	+	+	0
254	+	+	+	+	+	0
M 936/1	+	+	+	0	0	0
M 936/2	+	+	+	0	0	0

In den als bedeutsam für die Toxinbildung angesehenen Proben reagierten alle geprüften Stämme gleichartig. Im Katzentest waren Toxine nur bei den ersten fünf Filtraten nachweisbar, ein Beweis für die richtige Technik der Zubereitung. Die Küken reagierten auf keines der Filtrate.

Schon lange sind die Schwierigkeiten des Enterotoxinnachweises bekannt. Darum ist auch die Liste derjenigen Tierarten, die man zum Beweis des Staphylokokken-Toxins heranzuziehen

versuchte, sehr gross. Hund, Meerschweinchen, weisse Maus, weisse Ratte, Chinchilla, Ferkel, Frosch und Nematoden haben sich als Versuchstiere nicht bewährt. Man ist lediglich bei Affen und Katzen zu einem erfolgreichen Ergebnis gekommen. Katzen reagieren nach intraabdominaler Injektion enterotoxinhaltiger Filtrate mit Zittern, Schreien, vermehrter Salivation und Durchfall. Auch die vorliegenden Untersuchungen bestätigen, dass der Toxinnachweis an Katzen gelang.

Da nun Knothe(68) die Empfindlichkeit von Hühnerembryonen für Staphylokokkentoxine festgestellt hat, wurden die vorliegenden Untersuchungen eingeleitet. Dabei wurde von der Voraussetzung ausgegangen, dass sich Eintagsküken nicht wesentlich anders verhalten würden als Embryonen. Hätten unsere Versuche zum Erfolg geführt, so wäre zweifellos die Diagnostik des Staphylokokken-Enterotoxins einfacher geworden. Leider haben sich unsere Vermutungen nicht bestätigt.

Stamm	5 Küken 0,5ccm Filtrat	6 Küken 0,5ccm Filtrat	4 Küken 1,0ccm Filtrat	5 Küken 1,0ccm Filtrat
196	0		0	
161 A	0		0	
1283	0		0	
S-6	0		0	
254	0		0	
M 936/1		0		0
M 936/2		0		0

Die Küken, die ein Durchschnittsgewicht von 50g aufwiesen, reagierten auch nach intraabdominaler Injektion von 1,0ccm Toxin, das sich als katzenpathogen erwiesen hatte, nicht im geringsten. Gegenüber den benutzten Katzen, die bei einem Gewicht von 450 bis 730g auf Verabreichung von 3,0ccm intraabdominal prompt erkrankten, besteht also eine ausgeprägte

Unempfindlichkeit. Hätte man den Katzen die gleiche Toxinmenge je Gewichtseinheit applizieren wollen, so hätte man ihnen 10-15ccm geben müssen. Danach kann also gesagt werden, dass Küken, auf das Gewicht berechnet, mindestens die 10-fache Toxindosis wie Katzen vertragen und dass sie damit für den Nachweis des Staphylokokken-Giftes unbrauchbar sind; grössere Mengen als 1,0ccm kann man diesen kleinen Tieren nicht injizieren. In diesem Punkte hat also die vorliegende Arbeit keine Erweiterung der diagnostischen Möglichkeiten ergeben.

Die Schwierigkeiten des Tierversuchs haben bereits seit langem nach anderen Methoden suchen lassen, um die Toxinbildner von den übrigen Staphylokokken zu unterscheiden. Von diesen Proben haben die Mannitvergärung und die Bildung von Phosphatase und Plasmakoagulase die grösste Bedeutung erlangt. Die Mehrzahl der Autoren, die sich mit dieser Frage befasst haben, stellten fest, dass der positive Ausfall wohl einen Hinweis auf mögliche Toxinbildung gibt, aber nicht beweisend ist. Die eigenen Untersuchungen an zwei Staphylokokkenstämmen bilden einen Beitrag für diese Ansicht. Beide Stämme erfüllten die biochemischen Forderungen der vorgenannten Proben. Jedoch wurde trotz Anwendung der gleichen Technik kein toxinhaltiges Filtrat gewonnen. Zumindest verliefen die Katzenversuche negativ. Der Ausfall dieser Untersuchungen erweitert die Liste derjenigen Stämme, die trotz Erfüllung der biochemischen Voraussetzungen nicht zu den Enterotoxinbildnern gehören.

Die neuerdings von Kienitz(62) propagierte Agar-Gel-Präzipitation zum Toxinnachweis, die 1959 von Bergdoll, Surgalla und Dack(10) erstmalig angewandt wurde, ist bei den vorliegenden Untersuchungen nicht benutzt worden.

V. ZUSAMMENFASSUNG

In der Zeit vom 1.5.63 bis zum 15.1.64 wurden die experimentellen Untersuchungen im Institut für Zoonosen-Forschung durchgeführt.

1. Bei den Stämmen 196, 161 A, 1283, S-6 und 254, die als Enterotoxinbildner bekannt sind, fiel die Mannit-Vergärungs-, Phosphatase- und Plasmakoagulase-Reaktion positiv aus. Ebenso verhielten sich 2 Stämme von *Staphylococcus aureus*, die aus der Milch mastitiskranker Kühe im Institut für Zoonosen-Forschung isoliert worden waren.

2. Filtrate der Stämme 161 A, 1283, S-6 und 254 lösten bei je 2 jungen Katzen Dyspnoe, vermehrte Salivation und Erbrechen aus; das Enterotoxin des Stammes 196 verursachte nur bei einem Tier die oben genannten Erscheinungen. Die entsprechende Präparation der Stämme Milch 936/1 und Milch 936/2 ergab bei je 2 Katzen keine Reaktion. Die Prüfung unbeimpfter, steriler Bouillon verlief negativ.

3. Die Toxine bzw. Filtrate der vorgenannten Stämme und die Kontroll-Nährlösung wurden an insgesamt 76 Eintagsküken getestet, mit der Absicht in Eintagsküken ein geeignetes Versuchstier zum Enterotoxinnachweis zu finden. Obwohl sehr hohe Dosen verabreicht wurden, die auf das Gewicht berechnet das Zehnfache und mehr der Katzendosen betrug, zeigte keines der Küken irgendwelche Reaktionen auf die Applikation.

4. Nach Ausfall dieser Untersuchungen muss das Eintagsküken als ungeeignet für den Toxinnachweis von Staphylokokken angesehen werden.

VI. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- (1) Allison, V.D.: Discussion on food poisoning.
Proc. Roy. Soc. Med. 42, 216 (1949)
- (2) Allison, V.D., Hobbs, B.C. and Martyn, P.H.: A widespread outbreak of staphylococcal food poisoning.
Monthly Bull. Minist. Health 8, 38 (1949)
- (3) Anderson, K., James, D. and Marks, J.: The action of staphylococcal toxins on rabbit intestine.
J. Hyg. 52, 492 (1954)
- (4) Anderson, P.H.R. and Stone, D.M.: Staphylococcal food poisoning associated with spray-dried milk.
J. Hyg. 53, 387 (1955)
- (5) Anderson, E.S. and Williams, R.E.O.: Bacteriophage typing of enteric pathogens and staphylococci and its use in epidemiology. J. clin. Path. 9, 94 (1956)
- (6) Arghittu, C., Lenzerini, L., Rossi-Torelli, M.: Radiomikrobiologische Untersuchungen und Versuche. 3. Topographische Verteilung von mit J^{131} markiertem Staphylokokken-enterotoxin bei empfänglichen Tieren (jungen Katzen).
Zit. nach: Zbl. Bakt. I. Ref. 188, 544 (1963)
- (7) Barber, M.A.: Milk poisoning due to the type of Staphylococcus albus occurring in the udder of a healthy cow. Philippine J. Sc. 9, 515 (1914)
- (8) Bayliss, M.: Studies on mechanisms of vomiting produced by staphylococcus enterotoxin. J. Exper. Med. 72, 669 (1940)
- (9) Bergdoll, M.S.: The chemistry of staphylococcal enterotoxin. Ann. N.Y. Acad. Sc. 65, 139 (1956)
- (10) Bergdoll, M.S., Surgalla, M.J. and Dack, G.M.: Staphylococcal enterotoxin. J. Immunol. 82, 334 (1959)
- (11) Bortnick, G.R.: Experimental observations on toxic effects of staphylococcal filtrates introduced enterally in laboratory animals. Brit. J. Exper. Path. 14, 236 (1933)
- (12) Burbiana, M.: Kondensierung und partielle Reinigung von Staphylokokkenenterotoxin. J. amer. med. Assoc. 100, 1999 (1933)
zit. nach: Zbl. Bakt. I. Ref. 179, 303 (1961)

- (13) Burney, Mc.R.: Food poisoning due to staphylococci.
J.amer.med.Assoc. 100, 1999 (1933).
Zit. nach: Zbl.Bakt.I.Ref. 112, 117 (1934)
- (14) Cashman, E.F.: Serologische Untersuchungen von Staphylokokken-Enterotoxin. Publ.Hlth.Rep. 73, 7,599 (1958)
Zit. nach: Zbl.Bakt.I.Ref. 173, 267 (1959)
- (15) Cashman, E.P.: Further serological studies of Staphylococcal toxin. J.Bact. 79, 849 (1960)
- (16) Cetin, E.T.: Phagentypisierung von Staphylococcus pyog. var.aur. und deren Resistenz gegenüber Antibiotica.
Zit. nach: Zbl.Bakt.I.Ref. 188, 6 (1963)
- (17) Clark jr.W.S., Moore, T.D. and Nelson, F.E.: Characterization of coagulase-positive staphylococci isolated from raw milk. Appl.Microbiol. 9, 195 (1961)
Zit. nach: Zbl.Bakt.I.Ref. 184, 447 (1962)
- (18) Cordone, P., Gulotti, A., Spano, C.: Phagentypen und andere Eigenschaften von Staphylokokken verschiedener Herkunft besonders von Stämmen, die bei Nahrungsmittelvergiftungen von verdächtigen Nahrungsmitteln isoliert wurden.
Zit. nach: Zbl.Bakt.I.Ref. 188, 540 (1963)
- (19) Dack, G.M.: Food poisoning. Rev. and enlarged edition.
Univ. of Chicago Press (1956)
- (20) Dack, G.M., Jordan, E.O. and Woolpert, O.: Attempts to immunise human volunteers with staphylococcus filtrates that are toxic to men when swallowed.
J.Prev.Med., Baltimore, 5, 151 (1931)
- (21) Dack, G.M., Woolpert, O., Nobbe, I. and Halliday, E.G.:
Experimental study of possible routes of contamination of cakes with food-poisoning staphylococci.
J.Prev.Med., Baltimore, 5, 391 (1931)
- (22) Davison, E. and Dack, G.M.: Some chemical and physical studies of staphylococcus enterotoxin.
J.infect.Dis., Chicago, 64, 302 (1939)
- (23) Davison, E., Dack, G.M. and Cary, W.E.: Attempts to assay the enterotoxic substance produced by staphylococci by parenteral injection of monkeys and kittens.
J.infect.Dis., Chicago, 62, 219 (1938)

- (24) Denys, J.: Présence du staphylocoque pyogène dans une viande a déterminé des cas D'empoisonnement.
Bull.Acad.Med.Belg. 8, 605 (1894)
- (25) Dolman, C.E.: Ingestion of staphylococcus exotoxin by human volunteers. J.infect.Dis., Chicago, 55, 172 (1934)
- (26) Dolman, C.E.: Bacterial food poisoning.
Canad.J.Publ.Health 34, 97-111, 205-235 (1943)
- (27) Dolman, C.E. and Wilson, R.J.: Experiments with staphylococcus enterotoxin. J.Immunol., Baltimore, 35, 13 (1938)
- (28) Dolman, C.E. and Wilson, R.J.: The kitten test for staphylococcus enterotoxin. Canad.J.Publ.Hlth 31, 68 (1940)
- (29) Dolman, C.E., Wilson, R.J. and Cockcroft, W.H.: A new method of detecting staphylococcus enterotoxin.
Canad.J.Publ.Health 27, 489 (1936)
- (30) Eddy, C.A.: The frog test for staphylococcal enterotoxin.
Proc.Soc.Exper.Biol.Med., N.Y., 78, 131 (1951)
- (31) Elek, S.D.: Staphylococcus pyogenes and its relation to disease. Edinburgh and London, Livingstone 1959
- (32) Evans, J.B., Buettner, L.G. and Niven jr., C.F.: Evaluation of the coagulase test in the study of staphylococci associated with food poisoning. J.Bact. 60, 481 (1950)
- (33) Favorite, G.O. and Hammon, W.Mc.D.: The production of staphylococcus enterotoxin and alpha hemolysin in a simplified medium. J.Bact. 41, 305 (1941)
- (34) Feig, M.: Staphylococcal food poisoning. A report of two related outbreaks and a discussion of data presented.
Amer.J.Publ.Health 40, 279 (1950)
- (35) Fulton, F.: Staphylococcal enterotoxin - with special reference to the kitten test.
Brit.J.Exper.Path. 24, 65 (1943)
- (36) Geiger, J.C., Crawles, A.B. and Gray, J.P.: Food poisoning from ice cream on chips.
Zit. nach: Zbl.Bakt.I.Ref. 121, 523 (1936)
- (37) Gohar, M.A. and Eissa, A.A.: A staphylococcus outbreak of food poisoning. Z.Hyg., Berlin, 142, 389 (1956)
- (38) Grubb, T.C.: The present status of the staphylococcus food poisoning problem. J.Lab. and Clin.Med.
23, 1150 (1938)

- (39) Grün, L.: Serologische Untersuchungen an pyogenen Staphylokokken. Z.Hyg. 144, 238 (1957)
- (40) Grün, L.: Alte und neue Probleme der Staphylokokken. Erg.Mikrobiol., Berlin, 31, 130 (1958)
- (41) Gulotti, A., Spano, C.: Phage-typing of staphylococcus aureus from different sources.
Zit. nach: Zbl.Bakt.I.Ref. 183, 133 (1962)
- (42) Hammon, W. Mc.D.: Staphylococcus enterotoxin: an improved cat test. Chemical and immunological studies.
Amer.J.Publ.Health 31, 1191 (1941)
- (43) Hibnick, H.E. and Bergdoll, M.S.: Staphylococcal enterotoxin. II. Chemistry.
Arch.Biochem.Biophys. 85, 70 (1959)
- (44) Hobbs, B.: Die Intensität der bakteriologischen Verunreinigung in Beziehung zur Lebensmittelvergiftung. mit besonderer Berücksichtigung von Clostr.welchii.
Zeitschr.Lebensmittelunters. 98, 135 (1954)
- (45) Hobbs, B.C.: The laboratory investigation of non-sterile canned hams. Ann.Inst.Pasteur, Lille 7, 190 (1955)
- (46) Holtman, F.D. and Peterson, W.A.: Evidence of staphylococcal neurotoxin. J.Bact. 64, 890 (1952)
- (47) Hopkins, E.W. and Poland, E.F.: Young pigs as test animals for staphylococcus enterotoxin.
Food Res. 7, 414 (1942)
- (48) Hussemann, D.L. and Tanner, F.W.: A comparison of strains of staphylococci isolated from foods.
Food Res., Champaign, 14, 91 (1949)
- (49) Jordan, E.O.: Nature of the substance causing staphylococcal food poisoning.
Proc.Soc.Exper.Biol.Med., N.Y., 30, 448 (1933)
- (50) Jordan, E.O. and Burrows, W.: Production of enterotoxic substance by bacteria.
J.infect.Dis., Chicago, 57, 121 (1935)
- (51) Jordan, E.O., Dack, G.M. and Woolpert, O.: The effect of heat, storage and chlorination on the toxicity of staphylococcus filtrates.
J.Prevent.Med., Baltimore, 5, 383 (1931)

- (52) Jordan, E.O. and Hall, J.: A case of food poisoning apparently due to staphylococcus.
J. Prev. Med., Baltimore, 5, 387 (1931)
- (53) Jordan, E.O., Hall, J.R. and Major, M.C.: A case of food poisoning apparently due to staphylococcus.
J. Prev. Med., Baltimore, 7, 387 (1931)
- (54) Jordan, E.O. and McBroom, J.: Results of feeding staphylococcus filtrates to monkeys.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y., 29, 161 (1931)
- (55) Kelly, F.C. and Dack, G.M.: Experimental staphylococcus food poisoning. A study of the growth of a food-poisoning staphylococcus and the production on an enterotoxic substance in bread and meat.
Amer. J. Publ. Health 26, 1077 (1936)
- (56) Kelsey, J.C. and Hobbs, B.C.: Studies on the effect of staphylococcal culture filtrates on isolated rabbit gut. J. Hyg. 52, 502 (1954)
- (57) Kienitz, M.: Die rolle der enterotoxinbildenden Staphylokokken bei Erkrankungen im Säuglings- und Kindesalter. Fortschr. Med. 76, 439 (1958)
- (58) Kienitz, M.: Über den Nachweis des Staphylokokken-Enterotoxins an der weissen Maus. Zbl. Bakt. I. Orig. 171, 451 (1958)
- (59) Kienitz, M.: Über die Wirkung des Staphylokokken-Enterotoxins auf Hühnerembryonen.
Klin. Wschr. 36, 239 (1958)
- (60) Kienitz, M.: Über den Nachweis des Staphylokokken-Enterotoxins. I. Die bekannten biologischen Nachweisverfahren. Zbl. Bakt. I. Ref. 168, 117 (1958)
- (61) Kienitz, M.: Staphylokokken-Dyspepsie und Staphylokokken-Enterokolitis. Arch. Kinderheilk. 160, 133 (1959)
Zit. nach: Zbl. Bakt. I. Ref. 176, 389 (1960)
- (62) Kienitz, M.: Die enteralen Staphylokokken-Infektionen des Kindes.
Verlag S. Karger A.G., Basel-New York, (1962)

- (63) Kienitz, M. und Preuner, R.: Über den Nachweis des Staphylokokken-Enterotoxins. II. Untersuchungen über die Wirkung enterotoxinbildender Staphylokokken auf Hühnerembryonen. Zbl. Bakt. I. Orig. 173, 203 (1958)
- (64) Kienitz, M. und Preuner, R.: Über den Nachweis des Staphylokokken-Enterotoxins. III. Untersuchungen über die Wirkung des Staphylokokken-Enterotoxins auf Hühnerembryonen. Zbl. Bakt. I. Orig. 174, 56 (1959)
- (65) Kienitz, M. und Ritzerfeld, W.: Nahrungsmittelvergiftung durch Staphylokokken nach Genuss von Eiskaffee. Die Medizinische Welt 774, (1960)
- (66) Kienitz, M., Ritzerfeld, W. und Sebers, R.: Tierexperimentelle Studien zum Problem der natürlichen Resistenz gegenüber bakteriellen Infektionen. II. Die Behandlung der Staphylokokkensepsis eivievorbehandelter Ratten mit antitoxischem Staphylokokkenserum und Serum gesunder Ratten. Z. Hyg. 147, 28 (1960)
- (67) Kienitz, M., Ritzerfeld, W. und Sebers, R.: Tierexperimentelle Studien zum Problem der natürlichen Resistenz gegenüber bakteriellen Infektionen. I. Die Erzeugung einer Staphylokokkensepsis bei der weissen Ratte nach Verabreichung von Fremdeiweiss. Z. Hyg. 147, 15 (1960)
- (67a) Kienitz, M.: Klinik und Diagnostik der durch Staphylokokken verursachten Lebensmittelintoxikationen. Med. Klinik 59, 715 (1964)
- (68) Knothe, H.: Das Verhalten von aeroben Bakterien in bebrüteten Hühnereiern. Zbl. Bakt. I. Orig. 158, 453 (1952)
- (69) Kupchik, J.: Some cultural and biochemical characteristics of enterotoxic staphylococci. J. infect. Dis., Chicago, 61, 320 (1937)
- (70) Lang, K.: Vegetative Dystonie als Ursache lebensmittelvergiftungsartiger Erkrankungen. Arch. Lebensmittelhyg. 6, 199 (1955)
- (71) Lavergne, E. de, Burdin, J. et Sommelet, J.: L'absence de sympathicotropisme de l'enterotoxine staphylococcique. Compt. rend. Soc. Biol., Paris, 148, 1849 (1954)

- (72) Legler, F., Burkhardt, F. und Wendrich, W.: Staphylococcus aureus im Camembert-Käse als Ursache von Lebensmittelvergiftungen. Oeff. Gesundheitsdienst 19, 189 (1957)
- (73) Lostia, G.B.: Über ein neues Medium zur Anzüchtung von Staphylococcus enterotoxigenus.
Zit. nach: Zbl.Bakt.I.Ref. 184, 427 (1962)
- (74) Mathison, B.H. and Thatcher, F.S.: Studies with staphylococcal toxins. I. A reappraisal of the validity of the Kitten Test as an indication of staphylococcal enterotoxin. Canad.J.Microbiol. 1, 372 (1955)
- (75) Mason, H.C.: Food poisoning staphylococci and the order of their resistance to penicillin. I. Inhibition of coagulase production. J.Immunol. 51, 307 (1945)
- (76) Meyer, K.F.: Medical progress; food poisoning.
New.Engl.J.Med. 249, 765, 804, 843 (1953)
- (77) Meyer, R.: Über eine Wurstvergiftung durch Staphylococcus aureus haemolyticus. Z.Hyg. 130, 173 (1949)
- (78) Meyer, R.: Über eine weitere Wurstvergiftung durch Staphylococcus aureus haemolyticus.
Z.Hyg. 132, 29 (1951)
- (79) Minett, F.C.: Experiments on staphylococcus food poisoning.
J.Hyg.Camb. 38, 623 (1938)
- (80) Moser, L.: Über bakterielle Lebensmittelvergiftungen.
Dtsch.Med.Wschr. 78, 1762 (1953)
- (81) Moser, L. und Mumme, C.: Lebensmittelvergiftung durch enterotoxinbildende Staphylokokken.
Münch.med.Wschr. 96, 226 (1954)
- (82) Möbius, G., Möbius, L. und Weingärtner, L.: Darmerkrankungen nach antibiotischer Therapie.
Z.Kinderheilk. 80, 615 (1958)
- (83) Nestoresco, N., Popovici, M., Roman, N., Voico, D., Gutu, T. et Cazareanu, G.H.: Untersuchungen von Staphylokokken - Stämmen aus Nahrungsmittelvergiftungen.
Zit. nach: Zbl.Bakt.I.Ref. 175, 238 (1960)

- (84) Neumann, M., Meitert, E., Bocirnae, C., Friedman, I. und Dediu, St.: Staphylokokken-Nahrungsmittel-Vergiftungen. Beiträge zur Klinik, Bakteriologie und Epidemiologie. Z.Hyg. 143, 623 (1957)
- (85) Ortel, S.: Die Phagentypen bei penicillinempfindlichen, penicillinresistenten und mehrfach antibioticaresistenten Staphylokokken. Zbl.Bakt.I.Orig. 172, 44 (1958)
- (86) Ortel, S.: Lysotypie von Staphylococcus aureus zur Klärung epidemiologischer Zusammenhänge bei durch Fischkonserven hervorgerufenen Staphylokokken-Nahrungsmittelvergiftungen. Z.Hyg. 144, 407 (1958)
- (87) Palmer, E.D.: The morphologie consequences of acute exogenous (staphylococcic) gastro-enteritis on gastric mucosa. Gastroenterology 19, 462 (1951)
- (88) Parker, M.T. and Lapage, S.P.: Penicillinase production by staphylococcus aureus strains from outbreaks of food poisoning. J.clin.Path. 10, 313 (1957)
- (89) Pikkarainen, J.: Über Nahrungsmittelvergiftungen, verursacht durch Staphylococcus aureus. Zbl.Bakt.I.Orig. 143, 60 (1938)
- (90) Pliszka, A.: Lytische Gruppen von enterotoxischen Staphylokokken. Die Identifizierung von Stämmen durch Typisierung mittels Phagen bei epidemiologischen Untersuchungen von Nahrungsmittelvergiftungsfällen. Zit. nach: Zbl.Bakt.I.Ref. 181, 447 (1961)
- (91) Pöhn, H.Ph. und Kienitz, M.: Über den Nachweis des Staphylokokken-Enterotoxins. IV. Untersuchungen an Staphylokokken-Stämmen von eitrigen Erkrankungen und gesunden Keimträgern. Zbl.Bakt.I.Orig. 177, 555 (1960)
- (92) Prohaska, J. van: Pseudomembranous enterocolitis. The experimental induction of the disease with Staphylococcus aureus and its enterotoxin. A.M.A. Arch.Surg. 79, 197 (1959)
- (93) Ramon, G.: Sur la production de la toxine et de l'anatoxine staphylococcique. Zit.n.: Zbl.Bakt.I.Ref. 122, 11 (1936)
- (94) Ramsay, R.J. and Tracy, P.H.: Food poisoning probably caused by orange colored staphylococcus from

udder of apparently healthy cows.

Proc.Soc.Exper.BiolMed. 28,390 (1931)

- (95) Rigdon, R.H.: Observations on Dolman's test for determining the presence of staphylococcal enterotoxin. Proc.Soc.Exper.Biol.Med. 38,82 (1938)
- (96) Richmond, J.J., Reed, C.J., Shaughnessy, H.J. and Michael, V.: Effect of staphylococcus enterotoxin on isolated rabbit gut segments. J.Bact., Baltimore, 44,201 (1942)
- (97) Richou, R., Kourilsky, R. et Chirol, C.: Sur les propriétés toxigènes des staphylocoques conservés en présence de penicilline et de streptomycine. Zit. nach: Zbl.Bakt.I.Ref. 173,268 (1959)
- (98) Ritzerfeld, W. und Kienitz, M.: Über die Korrelation von Enterotoxinbildungsvermögen und Penicillinresistenz bei Staphylokokken. Zbl.Bakt.I.Orig. 181,29 (1961)
- (99) Ritzerfeld, W., Kienitz, M. und Glodny, H.: Über die Beziehung zwischen Atmungsaktivität, Hämolysinsbildung und Enterotoxinproduktion bei Staphylokokken. Z.Hyg., Berlin, 147,144 (1960)
- (100) Ritzerfeld, W. und Kienitz, M.: Über die Korrelation von Atmungsaktivität und Enterotoxinbildung bei Staphylokokken. Naturwissenschaften 47,87 (1960)
- (101) Robinton, E.D.: The effect of staphylococcal enterotoxin upon the frog (*Rana pipiens*). Proc.Soc.Exper.Biol.Med. 72,265 (1949)
- (102) Robinton, E.D.: A rapid method for demonstrating the action of staphylococcus enterotoxin upon *Rana pipiens*. Yale J.Biol. 23,94 (1950)
- (103) Rose as del Valle, M.: Unveröffentlichte Thesis, University of Wisconsin (1960). Zit.nach: Kienitz (62)
- (104) Seeliger, H.P.R.: Food-borne infections and intoxications in Europe. Bull.World Hlth Orig. 22,469 (1960)
- (105) Seeliger, H.P.R.: Epidemiologie der Staphylokokkeninfektionen im Krankenhaus. Antibiot.Chemother. 8,150 (1960)

- (106) Segalove, M.: The effect of penicillin on growth and toxin production by enterotoxic staphylococci. *J. infect. Dis.* 81, 228 (1947)
- (107) Segalove, M. and Hite, K.E.: Effect of penicillin on growth and toxin production of enterotoxigenic staphylococci. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 64, 218 (1947)
- (108) Sedlak, J.: Enterotoxikosis staphylococcica. *Zit. nach: Zbl. Bakt. I. Orig.* 170, 129 (1957)
- (109) Sedlak, J. und Pruchowa, J.: Zur Laboratoriumsdiagnostik von Enterotoxikosis staphylococcica. *Z. Immunit. Forschg.* 116, 109 (1959)
- (110) Seeman, J. und Cufik, B.: Versuche zum Nachweis des Staphylococcus-Enterotoxins mit einem Frosch-Test (*Rana esculata*). *Zit. n.: Zbl. Bakt. I. Ref.* 158, 424 (1955)
- (111) Singer, A. and Hagan, W.A.: Staphylococcal toxins. *J. Bact., Baltimore*, 41, 74 (1941)
- (112) Slanetz, L.W.: Studies on staphylococcal toxins. *J. Bact. Baltimore*, 43, 105 (1942)
- (113) Sugiyama, H., Bergdoll, M.S. and Dack, G.M.: In vitro studies on staphylococcal enterotoxin production. *J. Bact.* 80, 265 (1960)
- (114) Sugiyama, H. and Dack, G.M.: Apyrase in partially purified staphylococcal enterotoxin. *J. infect. Dis.* 96, 286 (1955)
- (115) Surgalla, M.J.: A study of the production of staphylococcal enterotoxin in chemically defined mediums. *J. infect. Dis., Chicago*, 81, 97 (1947)
- (116) Surgalla, M.J., Kadavy, J.L., Bergdoll, M.S. and Dack, G.M.: Staphylococcal enterotoxin: Production methods. *J. infect. Dis.* 89, 180 (1951)
- (117) Surgalla, M.J., Bergdoll, M.S. and Dack, G.M.: Some observations on the assay of staphylococcal enterotoxin by the monkey-feeding test. *J. Labor. Clin. Med., S. Louis*, 41, 782 (1953)

- (118) Surgalla, M.J., Bergdoll, M.S. and Dack, G.M.: Staphylococcal enterotoxin: Neutralization by rabbit antiserum. *J. Immunol.*, Baltimore, 72, 398 (1954)
- (119) Surgalla, M.J. and Hite, K.E.: a study of enterotoxin and alpha and beta hemolysin production by certain staphylococcus cultures. *J. infect. Dis.* 76, 78 (1945)
- (120) Schmidt, H.: Grundlagen der spezifischen Therapie und Prophylaxe bakterieller Infektionskrankheiten. Bruno Schultz, Berlin (1940)
- (121) Schmidt, H.: Die Staphylokokken-Toxine und Antitoxine. Das Staphylokokken-Enterotoxin in : Fortschritte der Serologie. Steinkopf, Darmstadt, 1955, 2. Aufl.
- (122) Tanner, F.W. and Ramsay, R.J.: Food poisoning due to a yellow micrococcus from milk. *Amer. J. Med. Sc.* 184, 80 (1932)
- (123) Thatcher, F.S. and Matheson, B.H.: Studies with staphylococcal toxins. II. The specificity of enterotoxin. *Canad. J. Microbiol.* 1, 382 (1955)
- (124) Thatcher, F.S., Matheson, B.H. and Simon, W.R.: Studies with staphylococcal toxins. III. The application of paper ionophoresis to the resolution of components of Toxic concentrates. *Canad. J. Microbiol.* 1, 402 (1955)
- (125) Thatcher, F.S. and Simon, W.: A comparative appraisal of the properties of staphylococci isolated from clinical sites and from dairy products. *Canad. J. Microbiol.* 2, 703 (1956)
- (126) Teusch, W. und Maas, E.: Über eine Lebensmittelvergiftung durch *Staphylococcus aureus haemolyticus*. *Landarzt* 30, 185 (1954)
- (127) Urbach, H.: Staphylokokken als Ursache einer Nahrungsmittelvergiftung. *Dtsch. Gesundh. Wes.* 1327 (1950)
- (128) Williams, E. and Rippon, J.E.: Bacteriophage typing of *staphylococcus aureus*. *J. Hyg.* 50, 320 (1952)
- (129) Williams, E., Rippon, J.E. and Dowsett, L.M.: Bacteriophage typing of strains of *staphylococcus aureus* from various sources. *Lancet* 51 10 I (1953)

- (130) Wilson, B.J.: Comparative susceptibility of chimpanzees and *Macacca mulatta* monkeys to oral administration of partially purified staphylococcal enterotoxin. *J.Bact.* 78, 240 (1950)
- (131) Wilson, G.S. and Miles, A.A.: Topley and Wilson's Principles of Bacteriology and Immunity. Vol. 1, 4th ed. London, Arnold (1955)
- (132) Winkle, St.: Mikrobiologische und serologische Diagnostik. Gustav Fischer, Stuttgart (1955) 2. Aufl.
- (133) Woolpert, O.C. and Dack, G.M.: Relation of gastro-intestinal poison to other toxic substance produced by staphylococci. *J.infect.Dis.*, Chicago, 52, 6 (1933)
- (134) Worseck, M.: Staphylokokken als Ursache von Lebensmittelvergiftungen und eigene Untersuchungen über die Toxizität von Masiitis-Staphylokokken. *Arch.Lebensmittelhyg.* 7, 145 (1956)

L E B E N S L A U F

Am 18. April 1939 wurde ich als Tochter des Arztes Dr. med. Alfred Hütthwohl und seiner Ehefrau Helma, geb. Emden, in Worms am Rhein geboren.

Im Herbst 1946 trat ich in die Volksschule zu Bad Wildungen ein. Diese verliess ich nach dreieinhalb-jähriger Schulzeit Ostern 1950 mit bestandener Aufnahmeprüfung für die höheren Schulen. Ich besuchte dann von 1950 bis 1956 das Städtische Progymnasium für Mädchen in Alzey; anschliessend trat ich zum Staatlichen Gymnasium in Alzey über. Am 25.2.1959 erhielt ich das Zeugnis der Reife des Staatlichen Gymnasiums Alzey.

Ich studierte Medizin vom Sommersemester 1959 bis zum Wintersemester 1961/62 in Mainz, im Sommersemester 1962 in Marburg und ab Wintersemester 1962/63 in Frankfurt a.M. Im April 1960 bestand ich das Vorphysikum, im Oktober 1961 das Physikum. Nach dem Sommersemester 1964 möchte ich das Staatsexamen ablegen.

Verzeichnis meiner akademischen Lehrer:

Prof.Dr.Dr.Dr.W.Artelt, Geschichte der Medizin
Prof.Dr.H.Bredt, Pathologie
Prof.Dr.G.Brandt, Chirurgie
Prof.Dr.H.Bock, Innere Medizin
Prof.Dr.Dr.A.Dabelow, Anatomie
Prof.Dr.J.Frey, Innere Medizin
Prof.Dr.J.Gerchow, Gerichtliche Medizin
Prof.Dr.E.Güntz, Orthopädie
Prof.Dr.F.Herrmann, Haut- und Geschlechtskrankheiten
Prof.Dr.W.Herzau, Augenheilkunde
Prof.Dr.K.Herzberg, Hygiene und Bakteriologie
Prof.Dr.F.Hoff, Innere Medizin
Prof.Dr.K.Höhn, Botanik
Prof.Dr.P.Holtz, Pharmakologie und Toxikologie
Prof.Dr.O.Käser, Geburtshilfe und Gynäkologie
Prof.Dr.W.Kern, Organische Chemie
Prof.Dr.G.Klages, Physik
Prof.Dr.K.Lang, Physiologische Chemie
Prof.Dr.H.Leicher, Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
Prof.Dr.H.Mislin, Zoologie
Prof.Dr.J.Otto, Augenheilkunde
Prof.Dr.W.Rotter, Pathologie
Prof.Dr.J.v.Reckow, Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten
Prof.Dr.G.Schoop, Zoonosen
Prof.Dr.Dr.Schriever, Physiologie
Prof.Dr.J.Schwaiger, Chirurgie
Prof.Dr.D.Starck, Topographische Anatomie
Prof.Dr.F.Strassmann, Anorganische Chemie
Prof.Dr.R.Thiel, Augenheilkunde
Prof.Dr.M.Watzka, Histologie und Entwicklungsgeschichte
Prof.Dr.J.Zutt, Neurologie und Psychiatrie

Am Schluss meiner Arbeit möchte ich Herrn Prof. Dr. Schoop danken für die Überlassung des Themas und das Interesse, das er meiner Arbeit entgegenbrachte.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. Stoll für die wertvollen Hinweise. Schliesslich spreche ich allen meinen Dank aus, die durch ihre Hilfe zum Gelingen der Arbeit beitrugen.

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt/Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

Untersuchungen über den Nachweis des
Staphylokokken-Enterotoxins
bei Eintagsküken

im Institut für Zoonosenforschung unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. G. Schoop mit Unterstützung durch Herrn Dr. L. Stoll ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Vorliegende Arbeit wurde in keinem Publikationsorgan veröffentlicht.

Frankfurt/Main, den 15. Mai 1964

Edelbrand Huthwohl

